

· 综 述 ·

2, 3, 7, 8-四氯二苯并二恶英对体内氧化应激反应的研究进展

王朝和¹, 原丽欣², 曹明琳³, 尹龙赞³

(1. 沈阳市第九人民医院, 辽宁 沈阳 110024; 2. 沈阳市中毒控制中心, 辽宁 沈阳 110024; 3. 沈阳市劳动卫生职业病研究所, 辽宁 沈阳 110024)

摘要: 二恶英是一种毒性极大的环境污染物, 通过活性氧和氧化应激反应损伤多种靶器官。本文综述了近年来该毒物的研究进展, 着重介绍二恶英对氧化应激和抗氧化系统的影响及 TCDD 的作用机制。

关键词: 二恶英; 氧化应激; 作用机制

中图分类号: O625. 21 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)02-0099-04

Progress in 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on oxidative stress in vivoWANG Chao-he¹, YUAN Li-xin², CAO Ming-lin³, YIN Long-zan³(1. *Shenyang Municipal Ninth People's Hospital, Shenyang 110024, China;* 2. *Shenyang Municipal Poison Control Center, Shenyang 110024, China;* 3. *Shenyang Institute of Occupational Health and Medicine, Shenyang 110024, China*)

Abstract: Dioxin is one of the most toxic compounds and persistent environmental contaminants. It is well known that dioxin can damage a number of target organs through the generation of active oxygen species and oxidative stress. This paper will give a brief review on the effects of dioxin on the oxidative stress and antioxidant system, and the toxicity mechanism of dioxin.

Key words: 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD), dioxin; Oxidative stress; Toxicity mechanism

2, 3, 7, 8-四氯二苯并二恶英(简称 TCDD 或 Dioxin)及其同系物的环境污染和对人类健康的影响越来越受到人们的高度重视^[1,2]。目前的研究表明, 环境污染物 TCDD 的生物学效应包括引起肿瘤、肝毒性、皮肤毒性、神经行为学及生长、发育、致畸和内分泌系统等的改变^[3]。

氧化应激反应(oxidative stress)是 TCDD 发挥毒作用的重要环节。大量的实验表明 TCDD 引起的氧化应激反应使机体内产生过量的活性氧(active oxygen species), 造成多种器官的损伤。现综述近年来这一领域的研究进展, 着重介绍 TCDD 对活性氧的产生和清除的影响及 TCDD 的作用机制。

1 正常生物体内活性氧的产生与清除

氧气是一切生物生存必不可少的条件。但体内的氧分子在代谢过程中一部分经过还原生成水分子, 另一部分在其电子传递过程中产生许多产物, 其中有自由基和分子, 统称为活性氧。活性氧包括超氧阴离子(superoxide anion, $O_2^{\cdot-}$)、羟自由基(hydroxyl radical, $OH^{\cdot}$)、氢过氧基(hydroperoxyl radical, $HO_2^{\cdot}$)、烷氧基(alkoxy radical, $RO^{\cdot}$)、烷过氧基(peroxy radical, $ROO^{\cdot}$)、过氧化氢分子(hydrogen peroxide, H_2O_2)、氢过氧化物(hydroperoxide, $ROOH$)和单线态氧(singlet oxygen, 1O_2)。在生理情况下, 这些活性氧在不断地产生, 但另一方面机体又能动用抗氧化酶系统如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化物酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和抗氧化剂如维生素 C、维生素 A、维生素 E、谷胱甘肽、半胱氨酸、嘌

呤基、核苷等来清除活性氧, 防止过量的活性氧引起氧化应激反应, 保持体内的平衡, 维持细胞的正常结构和功能。但在某些情况下, 活性氧的产生与清除失去了平衡。不论其活性氧的产生增加, 还是机体清除自由基的能力减弱或者兼而有之, 其后果是引起大分子(主要为脂质、蛋白质和 DNA)的氧化损伤, 这些损伤是衰老、退行性疾病、心血管病和肿瘤形成的基础^[3,4]。因此通过测定脂质过氧化产物、蛋白质和 DNA 氧化产物及抗氧化系统的生物标志物就有可能反映毒物对机体所造成的损害^[5]。

2 TCDD 对活性氧产生的影响

目前的研究表明, 氧化应激反应是 TCDD 发挥毒作用的重要环节。TCDD 发挥的毒作用并非由于 TCDD 直接与机体蛋白质、核酸等形成加合物或直接引起脂质过氧化的结果, 而是 TCDD 与芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor, AhR)结合后诱导相应基因的表达, 改变酶活性和蛋白质, 在参与体内生物氧化反应中, 产生活性氧的机会增加, 导致氧化应激等一系列反应。因此 TCDD 等芳香烃类的毒性大小与激活 AhR 的能力有关^[6]。研究表明, 细胞色素 P450、细胞色素 P450 1A1 和 1A2(CYP1A1, CYP1A2)、谷胱甘肽 S 转移酶、甲基醌氧化还原酶、醛脱氢酶、NADH 苯醌脱氢酶、UDP-葡萄糖醛酸转移酶等都属于这类酶^[7,8]。这些酶在参与体内氧化还原代谢的酶促反应过程中产生活性氧, 引起氧化应激反应, 其中最主要、研究最为广泛的是 CYP1A1 和 CYP1A2。研究还表明, 对于所有动物来说, TCDD 可引起慢性、持续性诱发 CYP 基因的表达, 从而增强了 CYP 的活性, 尤其激活了局限在微粒体内的 CYP1A1 和 CYP1A2^[9-11]。这就有可能增加了电子传递到氧分

子的机会, 导致过量活性氧的形成。这时, 一旦体内活性氧解毒的酶系偶联作用发生故障, 不能使活性氧转化为水, 就有可能造成氧化应激反应。但是也有人提出 CYP 1A2 与活性氧的产生无关, 因为删除 (knockout) CYP 1A2 的小鼠和未删除的小鼠之间在产生活性氧的性能上没有什么差别^[1]。

黄嘌呤氧化酶 (XO) 和黄嘌呤脱氢酶 (XDH) 广泛分布于动物 (如人、鸟和鱼类) 组织中。已证明该酶在催化黄嘌呤和次黄嘌呤最终代谢为尿酸的过程中产生大量活性氧 $O_2^{\cdot-}$ ^[3]。Sugihara 等报道^[3], 一次性口服 40 $\mu\text{g/kg}$ TCDD 时 XO/XDH 的活性氧在 3 d 内大约维持在 3 倍于对照组水平, 增高水平可持续 4 周, 乙醛氧化酶的水平也增高了 1.5 倍。但是 AhR 缺失的小鼠则没有上述效应, 说明 TCDD 的毒性作用是借助于 AhR 激活酶活性来实现的。给予 TCDD 的小鼠肝中可见脂肪变性, 特别是在肝中央静脉周围。提示 XO/XDH 的活化导致过量活性氧的产生, 通过脂质过氧化作用, 损伤了细胞膜, 可能造成脂类堆积。TCDD 介导的乙醛氧化酶也参与各种外来物质 (xenobiotic) 的氧化还原反应。现已证明, 醛氧化酶在催化醛与氧的反应中生成酸和活性氧 $O_2^{\cdot-}$ ^[3]。因此人体内的黄素酶活性可反映环境污染物接触的程度。

3 TCDD 对活性氧清除的影响

TCDD 介导产生的过量活性氧引起体内氧化应激的同时, 机体清除活性氧的能力受到减弱。表现为 SOD、CAT、GSH-Px 等抗氧化酶的活性受抑制, 也伴随着脂质、蛋白质、DNA 等氧化产物的增加。

近年来, Latchoumycandane 等^[4]观察了 TCDD 对大鼠睾丸线粒体和微粒体抗氧化系统的影响。经口给予大鼠 TCDD 1~100 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 染毒 45 d, 测定睾丸线粒体和微粒体 SOD、CAT、GSH-Px 活性降低与剂量呈依存关系。过氧化氢和脂质过氧化产物则增加。于是将雄性大鼠生殖系统的有害作用归为 TCDD 介导的氧化应激反应。

Hassoun 等报道^[5], 分别接触 TCDD [10~100 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]、2, 3, 4, 7, 8-五氯二苯并呋喃 (PeCDF) [20~92 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]、3, 3', 4, 4', 5-五氯联苯 (PCB126) [300~550 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 13 周后, 大鼠脑、肝组织中过氧化物阴离子、脂质过氧化产物、DNA 单链断裂产物与剂量呈依存性增加。TCDD 是肝致癌物, 但只有在雌性动物中才能观察到。实验表明长期接触 TCDD 的健康雌性大鼠肝内 8-氧代-脱氧鸟苷 (8-oxo-dG, DNA 分解产物) 加合物的形成增加, 但切除卵巢的大鼠未见该加合物的升高。为进一步肯定激素调节作用和性别、剂量、接触时间对 TCDD 引发 8-oxo-dG 加合物形成的影响, Hassoun 等^[6]用乙基亚硝胺 (DEN) 事先引发的雄性和雌性大鼠 [雌性又分为切除卵巢 (OVX) 和不切除卵巢组] 在 17 β -雌激醇存在与否的条件下接触 TCDD 30 周后发现, TCDD 处理的未切除卵巢雌性大鼠和接受 TCDD+17 β -雌激醇的 OVX 雌性大鼠肝 8-oxo-dG 加合物水平明显高于对照组。DEN 引发的雌性大鼠接受 30 周不同浓度的 TCDD 水平时, 8-oxo-dG 水平显现出与剂量呈依存关系。但是只接触 30 周 TCDD 的雄性大鼠或 OVX 雌性

大鼠未见 8-oxo-dG 加合物水平的升高。没有用 DEN 引发的雌性健康大鼠单次给予 TCDD 4 d 或接触 20 周 TCDD 后其 8-oxo-dG 加合物水平与对照组无差别。这一研究有力证明 TCDD 诱发的 8-oxo-dG 水平是通过慢性过程产生的, 具有性别专一性和雌激素依赖性。于是有人假设 TCDD 引发雌激素的代谢改变, 导致活性氧的生成, 造成 DNA 的损伤, 结果促进肝肿瘤和肝癌的发生。

使用 C57BL/6J 近交小鼠腹腔内注射 TCDD 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 连续注射 3 d, 结果肝脏氧化型谷胱甘肽增高 2 倍并持续 1 周, 增高效应可持续 8 周。尿中 8-oxo-dG 在 8 周内仍维持在 20 倍^[7]。

为了确定 TCDD 是否诱发脂肪和肝组织的氧化应激反应, Kern 等^[8]将 3T3-F442A 脂肪细胞株在 TCDD 5~200 nmol/L 剂量下, 培养 72 h 后测定组织溶解物中 SOD、CAT、GSH-Px 活性和 mRNA 水平。加入 50 nmol/L TCDD 48 h 后 SOD 活性提高 2 倍 ($P<0.05$), 但 CAT、GSH-Px 活性没有升高, SOD 活性的提高并不伴随 SODmRNA 水平变化。提示 SOD 活性的改变是在转录后发生。进一步对 SD 雄性大鼠每周注射 30 ng/kg TCDD 共 8 周, 大鼠或者喂养低脂糖饲料 (LFCC), 或者喂养高脂糖饲料 (HFS), 然后测定其肝、脂肪组织中的 CAT、SOD、GSH-Px 活性。结果表明, 注射 TCDD 后 HFS 组大鼠脂肪组织中的 CAT 活性降低 52% ($P<0.05$), 相反, SOD、GSH-Px 活性则无变化。但是在肝组织中 GSH-Px 活性有明显降低。TCDD 的这一效应在 LFCC 和 HFS 两组中都能观察到。但是 GSH-Px 活性在 HFS 组明显低于 LFCC 组和只接受 TCDD 组及对照组。这一结果提示 TCDD 和高脂饮食可能联合加剧了氧化应激反应。

金属硫蛋白 (MT) 是富含半胱氨酸的相对分子质量低的结合蛋白质, 对金属毒物、电离或紫外线照射和羟自由基具有解毒、清除功能。Nishimura 等^[9]探讨了 TCDD 引发氧化反应中 MT 的作用。雌性 SD 大鼠 (6 周龄) 单次口服 TCDD 1.0~4.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 给药 7 d 后收集血清和有关组织, 分析氧化损伤的生物标志物, 发现 2.0、4.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ TCDD 组大鼠血清 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 水平明显增高。只有 4.0 $\mu\text{g/kg}$ TCDD 组肝脏还原型谷胱甘肽浓度下降。免疫组织学染色显示 TCDD 的作用增强了肝脏巨噬细胞 (kuppfer cell) 血红素氧化酶-1 的表达。MT 及 MT-I、MT-II 的 mRNA 水平随 TCDD 剂量增加 (从 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 起) 而增高。MT 作为一种抗氧化剂对 TCDD 引发的氧化应激反应起到一种保护作用。

Hassoun 等报道 TCDD 接触剂量低至 0.45 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的 B6C3F1 小鼠经亚慢性接触后脑组织中活性氧的产物增加, Slezak 等^[12]对 B6C3F1 小鼠亚慢性给予 TCDD 0.15~150 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 每周 5 d, 共 13 周, 或急性口服 0.001~100 $\mu\text{g/kg}$, 目的是研究组织浓度和产生活性氧时间之间的相互影响。急性给予 TCDD 7 d 后处死小鼠, 结果显示 10 $\mu\text{g/kg}$ 和 100 $\mu\text{g/kg}$ 剂量时, 肝过氧化物阴离子产物 (superoxide anion production, SOAP) 和硫代巴比妥酸反应物质 (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) 增加, 此时肝中 TCDD 质量分数分别为 55

和 321 ng/g。在亚慢性实验中 TCDD 剂量为 150 ng/(kg·d) 时肝中 TCDD 质量分数为 12 ng/g。这时肝 SOAP 和 TBARS 水平高于对照组。有意义的是亚慢性实验 [0.15 ng/(kg·d)] 时肺、肾中 GSH 下降, 这种作用在较高的 TCDD 剂量下是观察不到的。上述这一结果提示, 急性染毒剂量下, 诱发氧化应激所需的组织 TCDD 含量比其亚慢性实验下的组织 TCDD 含量要高, 而且从 TCDD 产生活性氧的机制看并不仅仅单纯地依赖于 TCDD 在组织中的含量。因为在组织含量近似于环境污染背景浓度的低水平下便产生了氧化应激的内源性防卫系统 (endogenous defense system) 效应。因此 TCDD 介导的毒性效应的机制需要进一步研究。

4 TCDD 的毒作用机制

前已叙述, TCDD 的毒性效应主要是 AhR 介导相应基因的表达, 从而激活酶活性和蛋白质的功能。从这个意义上说 AhR 调节着 TCDD 的生物学效应。AhR 是一相对分子质量高的蛋白质聚合物, 它对激活靶基因的转录具有重要意义, 因此又称转录因子。AhR 有一个复杂的转录活化区域, 该区域由 3 个功能不同的亚区域所组成。其一是富含 P/S/T 的亚区域, 该部位可提高转录活性; 其二是富含 Q 的亚区域, 是激活转录的关键部位; 其三是 Acidic 亚区域, 它本身不能激活转录。研究表明 AhR 的第 666~688 个氨基酸序列是活化转录的功能部位, 进一步的研究显示第 678 位的白氨酸 (Leu 678) 是 AhR 的活化部位, 可能是配体的结合部位^[29]。受体通常与热休克蛋白 90 (HSP90) 等 3~4 种蛋白结合成聚合物形式存在。当二恶英类外来物或内源性配基与 AhR 结合后 HSP90 即脱离, 受体被激活, 随后配体-受体复合物由细胞浆转入细胞核与细胞核中的芳香烃受体核转位子蛋白 (aromatic hydrocarbon receptor nuclear translocator protein, ARNT) 结合成二聚异构体 AhR/ARNT 复合物。该复合物再与 Dioxin 反应基因上游部位的芳香烃受体反应元件 (aromatic hydrocarbon response elements, AHREs) [也称外来物反应元件 (xenobiotic response element, XRE) 或 Dioxin 反应元件 (dioxin response element, DRE)] 结合即可激活基因的转录^[7, 8, 13, 21]。文献报道属于 Dioxin 诱导的基因多达 6 个或更多。即 2 个 P450 基因——*CYP1A1*, *CYP1A2* 及 4 个非 P450 基因 (*NQO1*, *Aldh3a1*, *Vgta1*, *Gsta1*)^[8]。目前研究最为广泛的是 *CYP1A1* 和 *CYP1A2* 基因, 研究发现在 *CYP1A1* 转录起始点上游有 3 个二恶英反应元件, 转录后的信使 RNA 即进入细胞浆结合于核糖体开始蛋白质的翻译。翻译产物 CYP1A1 和 1A2 活性的提高即可增加电子传递到氧分子导致形成活性氧的机会, 引起氧化应激反应。除此之外, 二恶英类通过 AhR 介导可产生蛋白质激酶, 也可通过机体营养代谢的影响产生各种生物学效应^[7]。

总之, 研究表明存在于环境中的 TCDD 侵入机体与体内 AhR 结合后激活了靶基因的转录过程, 从而促进了相关酶和蛋白质的表达。表达产物参与体内生物氧化反应, 产生过量的活性氧, 引起氧化应激反应, 使脂质、蛋白质、DNA 等大分子氧化。与此同时, 机体抗氧化系统受到抑制, 使其清除

活性氧的能力减弱。目前虽然对 TCDD 的毒作用机制已有大致的了解, 但很多细节问题尚不十分清楚, 尤其对转录的活化作用机制和所需要的关键性蛋白质是什么, 基因表达产物是如何发挥毒作用的, 蛋白激活后如何发挥有毒效应以及 AhR 的生理作用等都需要进一步研究。

参考文献:

- [1] 姜振宁, 尹龙赞, 李忠. 二恶英对环境及人体污染的近况 [J]. 中国工业医学杂志, 2001, 14 (1): 46-49.
- [2] 尹龙赞, 姜振宁, 刘雁丽, 等. 二恶英对人类健康的影响 [J]. 中国工业医学杂志, 2001, 14 (2): 100-103.
- [3] 方允中, 李文杰. 自由基与酶 [M]. 北京: 科学出版社, 1989. 147-161.
- [4] 郑荣梁. 自由基生物学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1992. 20-43.
- [5] 叶细标, 倪为民, 傅华. 分子生物标志物及其应用 [J]. 中国工业医学杂志, 2002, 15 (1): 32-34.
- [6] Heid S E, Walker M K, Swanson H L, et al. Correlation of cardio toxicity mediated by halogenated aromatic hydrocarbons to aryl hydrocarbon receptor activation [J]. Toxicol Sci, 2001, 61 (1): 187-196.
- [7] 张志仁, 徐顺清. 二恶英类化合物毒性的分子机理 [J]. 环境与健康杂志, 2000, 17 (5): 316-318.
- [8] Nebert D W, Roe A L, Dieter M Z, et al. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control and apoptosis [J]. Biochem pharm, 2000, 59: 65-85.
- [9] Kono Y, Okada S, Tazawa Y, et al. Effect of lactational exposure to 1, 2, 3, 4-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on cytochrome-P450 1A1 mRNA in the neonatal rat liver: quantitative analysis by the competitive RT-PCR method [J]. Pediatr Int, 2001, 43 (5): 458-464.
- [10] Xu L, Li A P, Kaminski D L, et al. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin induction of cytochrome P4501A in cultured rat and human hepatocytes [J]. Chem Biol Interact, 2000, 124 (3): 173-189.
- [11] Henry T R, Neshit D J, Heideman W, et al. Relative potencies of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin, dibenzofuran, and biphenyl congeners to induce cytochrome P4501A mRNA in a zebrafish liver cell line [J]. Environ Toxicol Chem, 2001, 20 (5): 1053-1058.
- [12] Slezak, B P, Hatch G E, Devito M T, et al. Oxidative stress in female B6C3F1 mice following acute and subchronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) [J]. Toxicol Sci, 2000, 54 (2): 390-398.
- [13] Sugihara K, Kitamura S, Yamada T, et al. Aryl hydrocarbon receptor (AhR)-mediated induction of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase activity by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin [J]. Biochem Biophys Res Comm, 2001, 281: 1093-1099.
- [14] Latchoumycandane C, Chitra K C, Mathur P P, et al. The effect of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on the antioxidant system in mitochondrial and microsomal fractions of rat testis [J]. Toxicol, 2002, 171: 127-135.
- [15] Hassoun E A, Li F, Abushaban A, et al. The reactive abilities of TCDD and its congeners to induce oxidative stress in the hepatic and brain tissues of rats after subchronic exposure [J]. Toxicol, 2000, 145 (2-3): 103-113.

(下转第 111 页)

表 2 各组工人听阈结果

组别	耳数	0.5 kHz	1 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz
A 组	178	17.55±6.48 [△]	15.48±6.50 [*]	16.10±6.57 [*]	18.83±10.01 [*]	23.59±13.59 [*]	24.71±14.07 [*]
B 组	74	15.32±5.14	12.07±5.24	11.88±5.79	13.23±6.95	15.58±10.47 [#]	14.33±11.68 [#]
C 组	70	15.90±4.57	11.63±6.20	10.35±4.75	13.84±6.44	13.92±9.11	12.76±8.18

u 检验: *A:B、A:C $P<0.01$; Δ A:B $P<0.05$; #B:C $P<0.05$

2.4 工龄与听损率比较

从表 3 可见两组工人均存在工龄上升而听损率也明显上升的趋势,且各工龄段 A 组的听损率都高于单纯接触近似噪声强度的 B 组,工龄 10 年以上组和总体组差异具有显著性。

表 3 各工龄组与听力损伤的关系比较

工龄 (年)	A 组			B 组			RR 值	χ^2 值
	耳数	听损数	%	耳数	听损数	%		
~5	20	5	25.00	20	1	5.0	5.0	1.76
5~	68	21	30.88	20	4	20.00	1.54	0.90
10~	90	50	55.56	34	11	32.35	1.72	5.32 [△]
合计	178	76	42.70	74	16	21.62	1.98	10.02 [*]

χ^2 检验: $\Delta P<0.05$; * $P<0.01$

2.5 炉前工噪声暴露量与听力的相关性结果

A 组的噪声暴露量为 (1 067.03±649.33) 分贝·年。其与 1 kHz 听阈值 (15.48±6.50) 的相关系数 $r_1=0.2915$ ($t=4.04$, $P<0.01$), 与 4 kHz 听阈值 (23.59±13.59) 的相关系数 $r_2=0.1774$ ($t=2.39$, $P<0.05$)。

3 讨论

本文对炉前工与单纯接触相同噪声水平的水电运行工的比较中,炉前工的听损率显著地高于水电运行工,表现为语频段和频段的高频段的听阈位移均更为严重;而单纯接触噪声的水电运行工的听阈位移主要发生在高频段上,说明炼铁炉前工的听力损伤影响因素除噪声外,可能存在其他的危害来源。

对炼铁炉前岗位的卫生学调查结果显示,工人除受到高温、噪声影响外,铅烟的平均浓度为 0.116 mg/m³,是铅烟最高容许浓度的 3.87 倍。有作者认为^[2],传导听觉的耳蜗神经第三级神经元终止于中脑,而铅在中枢神经中的靶器官为中脑和间脑,铅有可能直接损伤听觉传导路径而致工人语频和

高频听力同时下降;且耳蜗中的螺旋器及其毛细胞组织结构细小,其对营养供应较为敏感,而铅与蛋白质的巯基和细胞器结合,抑制磷酸化而影响能量的产生,并抑制了血红素和细胞色素的生成,致毛细血管脆性增加,因而可能干扰了听力感应器官正常的营养和氧气摄取,致听力受到明显损伤。亦有作者报道^[3],当机体接触高温时,机体氧耗增加,且皮肤等外周血管扩张,造成深部器官血流量减少,颅内供血不足,致内耳听毛细胞缺氧导致功能障碍,听阈位移更加明显。

因此,我们认为炼铁炉前工的听力损伤可能存在多方面的影响因素,高温、铅烟是影响噪声暴露量与听阈值相关性的重要方面,而其与噪声对听力损伤的联合影响的程度尚有待作深入的研究。

参考文献:

- [1] 黄幼响. 高炉炼铁工人中毒报告 [J]. 铁道劳动卫生通讯, 1982, (4): 21.
- [2] 张铭强, 张天尧, 王建平, 等. 铅烟与噪声对听力损伤的联合影响 [J]. 工业卫生与职业病, 1997, 23 (5): 261.
- [3] 蔡祥平, 王建平, 张天尧, 等. 高温作业与噪声对人耳听力的联合影响 [J]. 中国职业医学, 2000, 27 (6): 32.
- [4] 马洪年. 化工健康监护中噪声监测数据处理——dB (A) 的平均 [J]. 化工劳动保护 (工业卫生与职业病分册), 1989, 10 (3): 96.
- [5] 张旭慧, 朱益民, 夏予勇. 稳态噪声作业工人听力损失与噪声接触的剂量-反应关系 [J]. 中国工业医学杂志, 2001, 14 (2): 72.
- [6] 周士楷. 卫生统计学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 132.
- [7] 常继增, 马光伟, 郭英. 卡车驾驶室噪声对驾驶员听觉损害的危害性评估 [J]. 劳动医学, 1998, 15 (4): 211.
- [8] 滕合芹, 尹正莲, 安月东, 等. 舱室噪声累积暴露量对船员听觉及心血管系统的影响 [J]. 工业卫生与职业病, 1994, 20 (3): 174.

(上接第 101 页)

- [16] Hassoun EA, Li F, Abushaban A, et al. Production of superoxide anion, lipid peroxidation and DNA damage in the hepatic and brain tissues of rats after subchronic exposure to mixtures of TCDD and its congeners [J]. Appl Toxicol, 2001, 21 (3): 211-219.
- [17] Shertzer HG, Nebert DW, Puga A, et al. Dioxin causes a sustained oxidative stress response in the mouse [J]. Biochem Biophys Res Comm, 1998, 253: 44-48.
- [18] Kem PA, Fishman RB, Song W, et al. The effect of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on oxidative enzymes in adipocytes and liver [J]. Toxicol, 2002, 171: 117-125.

- [19] Nishimura N, Miyabara Y, Suzuki JS, et al. Induction of metallothionein in the livers of female Sprague-Dawley rats treated with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin [J]. Life Sci, 2001, 69 (11): 1291-1301.
- [20] Kumar MB, Ramadoss P, Reen RK, et al. The Q-Rich subdomain of the human Ah receptor transactivation domain is required for dioxin-mediated transcriptional activity [J]. J Biol Chem, 2001, 276 (45): 42302-42310.
- [21] Safe S. Molecular biology of the Ah receptor and its role in carcinogenesis [J]. Toxicol Lett, 2001, 120 (1-3): 1-7.